

2岁幼儿双酚A暴露与体格发育的关联： 基于莱州湾出生队列研究

吕钺^{1a}, 余晋霞^{1a}, 卢婧^{1a}, 高宇^{1a}, 王彩凤^{1b}, 田英^{1a, 2}

1. 上海交通大学医学院 a. 公共卫生学院环境与健康系 b. 护理学院, 上海 200025

2. 上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室, 上海 200092

摘要：

[背景] 双酚A (BPA) 作为一种典型的环境内分泌干扰物, 可能影响儿童体格发育。幼儿期是体格发育的关键期, 可能对BPA暴露的潜在风险更为易感。

[目的] 了解山东莱州湾地区2岁幼儿尿BPA水平及其对儿童早期体格发育的影响。

[方法] 以山东莱州湾出生队列中参与随访的2岁幼儿为研究对象, 共采集219名幼儿尿液并检测尿液中BPA水平, 采用问卷收集母亲人口学信息、孕期健康影响因素以及幼儿基本信息和膳食信息, 现场测量并记录幼儿身长、体重、头围、胸围, 计算体重指数 (BMI)。将BPA暴露水平按四分位数分为Q1~Q4, 采用广义线性模型分析BPA暴露与体格发育的关联, 并按性别分层分析。

[结果] 2岁幼儿尿液BPA质量浓度中位数为 $0.26 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 肌酐校正值为 $1.07 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。广义线性模型结果显示, 幼儿BPA暴露水平与胸围呈正相关趋势 ($b=0.152$, $95\%CI: 0.028\sim 0.275$, $P_{\text{趋势}}=0.016$)。与Q1组相比, Q2、Q3组幼儿身长、体重出现下降 ($P<0.05$), Q2组身长、体重下降值及其 $95\%CI$ 分别为 $1.29 (2.25\sim 0.32) \text{ cm}$ 、 $0.49 (0.94\sim 0.03) \text{ kg}$, Q3组身长、体重下降值及其 $95\%CI$ 分别为 $1.32 (2.30\sim 0.35) \text{ cm}$ 、 $0.49 (0.95\sim 0.03) \text{ kg}$, 但趋势性检验无统计学意义 ($P_{\text{趋势}}>0.05$), 其他指标变化无统计学意义。性别分层后, 与Q1组男童相比, Q2组男童身长、体重、BMI下降 ($P<0.05$), Q3组所有体格指标均下降 ($P<0.05$); 但男童BPA暴露水平与各指标趋势性检验均无统计学意义 ($P_{\text{趋势}}>0.05$)。与Q1组女童相比, Q2、Q4组女童BMI增加 ($P<0.05$), 但BPA暴露水平与女童BMI值之间无相关趋势; 女童BPA暴露水平与胸围呈正相关趋势 ($b=0.173$, $95\%CI: 0.012\sim 0.333$, $P_{\text{趋势}}=0.035$), 但与身长、体重、头围未发现关联 ($P_{\text{趋势}}>0.05$)。

[结论] 2岁幼儿尿液BPA暴露水平与其体格发育存在关联且有性别差异。BPA暴露水平与幼儿胸围呈正相关, 其中与女童胸围呈正相关, 而与男童各体格发育指标呈一定的非线性关系, 中高水平BPA暴露会减缓体格发育。

关键词： 双酚A; 2岁; 幼儿; 体格发育; 内分泌干扰

Relationship between BPA exposure and physical growth among two-year-old children: Based on Laizhou Wan Birth Cohort LÜ Cheng^{1a}, YU Jin-xia^{1a}, LU Qi^{1a}, GAO Yu^{1a}, WANG Cai-feng^{1b}, TIAN Ying^{1a, 2} (1.a.Department of Environmental Health, School of Public Health b.School of Nursing, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2.MOE-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract:

[Background] Studies have shown that bisphenol A (BPA), a typical environmental endocrine disrupting chemical, may affect children's growth and development. The stage of toddlerhood is critical for physical growth, which indicates that children in this period might be more susceptible to the potential risks of BPA exposure.

[Objective] This study examines the BPA levels in urine of two-year-old children in Shandong Laizhou Bay Area, and to explore their relationships with children's physical growth in early childhood.

[Methods] A total of 219 two-year-old children who were followed up in Laizhou Wan Birth Cohort (LWBC) were finally enrolled. The BPA levels in children's urine samples were detected; their growth indices including body length, body weight, head circumference, chest circumference were measured, and body mass index (BMI) was calculated; their mothers' demographic variables and

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20326

组稿专家

田英 (上海交通大学医学院公共卫生学院, 上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室), E-mail: tianmiejp@sjtu.edu.cn
高宇 (上海交通大学医学院公共卫生学院), E-mail: gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

基金项目

国家自然科学基金青年项目 (81803247); 国家自然科学基金面上项目 (81872629)

作者简介

吕钺 (1996—), 男, 硕士生;
E-mail: hblvcheng@163.com

通信作者

王彩凤, E-mail: caifengwang@sjtu.edu.cn
田英, E-mail: tianmiejp@163.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-07-05

录用日期 2020-09-21

文章编号 2095-9982(2020)11-1050-07

中图分类号 R174.41

文献标志码 A

►引用

吕钺, 余晋霞, 卢婧, 等. 2岁幼儿双酚A暴露与体格发育的关联: 基于莱州湾出生队列研究[J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (11): 1050-1056.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20326

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WANG Cai-feng, E-mail: caifengwang@sjtu.edu.cn
TIAN Ying, E-mail: tianmiejp@163.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2020-07-05

Accepted 2020-09-21

►To cite

LÜ Cheng, YU Jin-xia, LU Qi, et al. Relationship between BPA exposure and physical growth among two-year-old children: Based on Laizhou Wan Birth Cohort[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(11): 1050-1056.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20326

prenatal health related factors and their basic information and dietary data were collected with a questionnaire. Overall and sex-stratified generalized linear models were used to analyze the associations between children's BPA exposure quartiles (Q1-Q4) and physical growth.

[Results] The median of children's urinary BPA concentration was $0.26 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ or $1.07 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (creatinine-adjusted). According to the generalized linear models, children's BPA exposure levels were positively associated with their chest circumference ($b=0.152$, 95% *CI*: 0.028-0.275, $P_{\text{trend}}=0.016$). Compared with the Q1 group, children's body length and weight decreased significantly of the Q2 and Q3 groups ($P<0.05$). The length and weight of the Q2 group decreased (95% *CI*) by 1.29 (2.25-0.32) cm and 0.49 (0.94-0.03) kg, and those of the Q3 group decreased (95% *CI*) by 1.32 (2.30-0.35) cm and 0.49 (0.95-0.03) kg, respectively, even though the two variables showed variability with insignificant trend ($P_{\text{trend}}>0.05$). No significant changes were found in other physical growth indicators. Among boys, compared with the Q1 group, the body length, weight, and BMI decreased significantly of the Q2 group ($P<0.05$), and all indicators of the Q3 group decreased significantly ($P<0.05$), but no significant associations were found between BPA exposure and physical growth ($P_{\text{trend}}>0.05$). Among girls, compared with the Q1 group, the BMI increased significantly of the Q2 and Q4 groups, but the two variables show variability with insignificant trend in girls ($P_{\text{trend}}>0.05$); BPA concentration was positively associated with their chest circumference ($b=0.173$, 95% *CI*: 0.012-0.333, $P_{\text{trend}}=0.035$) but no significant changes were found in other indicators ($P_{\text{trend}}>0.05$).

[Conclusion] Children's BPA exposure in urine at two years old may be associated with their physical growth and differ between boys and girls. BPA concentration is positively associated with children's chest circumference, especially among girls. But some non-linear associations are found in boys, and higher BPA exposure levels may reduce their physical growth.

Keywords: bisphenol A; two years old; child; physical growth; endocrine disruption

双酚 A (bisphenol A, BPA), 即 2, 2-二(4-羟基苯基)丙烷, 主要用于制造聚碳酸酯和环氧树脂类^[1], 包括食品包装材料、水杯、牙科塑封剂和电子产品等^[2]。人群 BPA 暴露来源广泛, 除直接接触外, 塑料容器中残留的 BPA 可在高温条件下释放到食物或饮料中, 经消化道进入体内, 多数转化成 BPA-单葡萄糖醛酸苷后经尿液排出^[3]。暴露评估证据表明, 幼儿通过尿液排泄的 BPA 有 95% 以上来自饮食, 由此可见饮食是幼儿 BPA 暴露的主要来源^[4]。BPA 存在弱雌激素和抗雄激素效应, 是一种典型的环境内分泌干扰物^[5], 且具有生殖毒性、神经毒性和免疫毒性等多种毒性^[6-8]。

幼儿期是儿童体格发育的快速阶段, 但该时期代谢机能发育尚不完善, 对内分泌干扰物带来的不良影响更为敏感^[9]。BPA 广泛用于儿童产品且幼儿期儿童手-口动作较多, 故儿童通过饮食、接触途径的暴露风险相比成人更高^[10]。动物和人群研究发现, 母亲妊娠期的 BPA 暴露会影响后代在出生时及以后的体格发育^[11-15]。然而目前有关幼儿期 BPA 暴露对幼儿体格发育影响的研究尚少, 有限的证据表明二者之间可能存在关联^[13]。基于以上几点, 本研究依托山东莱州湾出生队列的 2 岁幼儿随访结果, 探究幼儿 BPA 暴露对体格发育的影响, 为我国 BPA 暴露预防和效应评估提供研究基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究依托前期建立的莱州湾出生队列, 以 2 岁幼儿为研究对象。队列建立时选取当地唯一一家具有

产科病房的二级甲等医院, 2010 年 9 月至 2013 年 12 月期间招募健康且顺利生产的孕妇共 773 名, 纳入排除标准在本研究项目前期文章已有叙述^[16]。其中 458 名幼儿参与 2 岁 (24 月龄) 时的随访, 219 名幼儿留有足够尿液并完成 BPA 水平检测, 该 219 名幼儿为最终研究对象。本研究经上海交通大学医学院伦理委员会审查批准 (批号 SJUPN-201812), 所有研究参与者均签署知情同意书。

1.2 信息收集

研究采用自行编制的孕妇、幼儿调查问卷。孕妇调查问卷包括人口学信息、孕期及分娩信息、孕期吸烟饮酒状况等健康影响因素; 幼儿调查问卷包括出生信息及其体格发育指标, 2 岁幼儿的人体测量由经过培训的专业人员按照第 8 版《诸福棠实用儿科学》测量方法进行^[17]。身高为幼儿处在横卧位置, 从头顶到脚跟的长度; 体重测量前排空大小便, 采用坐卧式杠杆秤, 精确到 0.1 kg; 头围为自眉弓上缘最突出处经枕后结节绕头一周的长度; 胸围为经乳头下缘、两肩胛下角下缘一周, 取平静呼吸气时的中间读数, 长度均精确到 0.1 cm。体重指数 (body mass index, BMI) = 体重 / 身高² ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)。另外还通过自行编制的半定量食物频率问卷获取幼儿膳食信息。

1.3 尿 BPA 测定

开展 2 岁幼儿随访时, 由专人用统一尿瓶现场采集随机尿液, 并于 2 h 内冷冻于 -40°C 冰箱保存待测。采用高效液相色谱串联质谱法测定尿液中的总 BPA (游离态和结合态) 水平, 取 4 mL 尿液由 β -葡萄糖醛酸酶酶解, 经固相萃取后浓缩、甲醇复溶, 离心后上

机待测。BPA 的日内和日间精密度均 <15%，回收率在 80%~120% 之间，检出限 (limit of detection, LOD) 为 0.1 μg·L⁻¹。尿液 BPA 水平经尿肌酐校正，尿肌酐水平使用全自动生化仪 (7100, Hitachi, 日本) 测定。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 22.0 分析数据。对 219 名幼儿及其母亲的人口学特征、体格发育指标及尿液 BPA 暴露水平进行统计学描述，并应用 *t* 检验、非参数检验和卡方检验将研究对象与总人群 (*n*=773) 的人口学特征作对比。由于 BPA 水平呈偏态分布，故采用几何均数及百分位数进行描述，低于 LOD 的值用 1/2 LOD (0.05 μg·L⁻¹) 代替。检验水准 α=0.05。

尿 BPA 水平经 lg 转换后，运用广义相加模型拟合样条来探索幼儿 BPA 水平与体格发育指标是否呈线性假设 (正文未显示，见补充材料 www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20326)。由于存在非线性关联，按四分位数将 BPA 水平由低到高分组为 Q1~Q4，运用广义线性模型开展趋势性检验以描述剂量-反应关系。按性别分层分别研究 BPA 暴露对男、女童体格发育指标的影响。回归分析中使用 BPA 肌酐校正值。

根据已有的文献提示选取可能的混杂因素，再将潜在混杂因素与所有 2 岁幼儿体格发育指标进行单因素回归分析^[13-14]。根据单因素回归结果，最终将母亲孕前 BMI、母亲受教育年限、家庭月收入，以及幼儿性别和出生体重作为协变量纳入回归模型。幼儿膳食资料部分缺失 (70/219)，但经过敏感性分析发现，纳入与不纳入幼儿膳食信息时，广义线性模型分析 BPA 四分类水平与体格发育指标关联的结果无明显差异 (正文未显示，见补充材料 www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20326)，提示是否纳入饮食信息对 BPA 暴露与幼儿体格发育指标关系无明显影响，因此不纳入回归模型。

2 结果

2.1 人口学特征

本研究纳入人群与队列全人群相比，各人口学特征差异均无统计学意义 (*P*>0.05)，说明本研究中 219 名幼儿可代表队列中所有 2 岁幼儿。其身长为 (89.26±2.90) cm，体重为 (12.78±1.36) kg，BMI 为 (16.02±1.27) kg·m⁻²，头围和胸围分别为 (47.34±1.61)、(48.73±1.96) cm (表 1)，各项体格发育指标均位于我国 2 岁幼儿的平均水平。

表 1 研究对象与队列全人群的一般人口学特征比较及 2 岁幼儿体格发育指标

Table 1 Comparison of demographic characteristics between study population and cohort population and physical growth indices of two-year-old children

变量 Variable	研究人群 (<i>n</i> =219) Study population (<i>n</i> =219)	队列全人群 (<i>n</i> =773) Cohort population (<i>n</i> =773)	<i>P</i>
母亲人口学信息 Demographic information of mothers			
怀孕年龄 / 岁 ($\bar{x}\pm s$) Pregnant age/years ($\bar{x}\pm s$)	28.39±4.19	28.34±4.50	0.893 ^a
产次 [<i>n</i> (构成比 / %)] Parity [<i>n</i> (Proportion / %)]			
初产 (Primiparous)	154 (70.3)	519 (67.1)	0.374 ^c
经产 (Multiparous)	65 (29.7)	254 (32.9)	
孕前 BMI / (kg·m ⁻²) ($\bar{x}\pm s$) Pre-pregnancy BMI / (kg·m ⁻²) ($\bar{x}\pm s$)	21.77±2.90	21.77±3.02	0.997 ^a
受教育年限 / 年 [<i>n</i> (构成比 / %)] Education level/years [<i>n</i> (Proportion / %)]			
≤ 9 (初中及以下) ≤ 9 (Middle school and below)	99 (45.2)	357 (46.2)	0.910 ^c
10~12 (高中或中专) 10-12 (High school or vocational school)	61 (27.9)	219 (28.3)	
≥ 12 (大专及以上) ≥ 12 (Junior college and above)	59 (26.9)	197 (25.5)	
家庭月收入 / 元 [<i>n</i> (构成比 / %)] Family monthly income/yuan [<i>n</i> (Proportion / %)]			
<1000	12 (5.5)	46 (5.9)	0.672 ^c
1000~	127 (58.0)	415 (53.7)	
3000~	59 (26.9)	239 (30.9)	
>5000	21 (9.6)	73 (9.5)	
孕期是否主动或被动吸烟 [<i>n</i> (构成比 / %)] Passive smoking during pregnancy [<i>n</i> (Proportion / %)]			
是 (Yes)	65 (29.7)	252 (32.6)	0.413 ^c
否 (No)	154 (70.3)	521 (67.4)	
幼儿信息 Basic information of children			
性别 [<i>n</i> (构成比 / %)] Gender [<i>n</i> (Proportion / %)]			
男 (Male)	104 (47.5)	399 (51.6)	0.281 ^c
女 (Female)	115 (52.5)	374 (48.4)	
出生体重 / kg ($\bar{x}\pm s$) Birth weight/kg ($\bar{x}\pm s$)	3.42±0.50	3.41±0.50	0.746 ^a
胎龄 / 周 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)] Gestational age/weeks [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	40 (39, 40)	40 (39, 40)	0.637 ^b
幼儿体格发育指标 Physical growth index of children			
身长 / cm ($\bar{x}\pm s$) Length/cm ($\bar{x}\pm s$)	89.26±2.90		
体重 / kg ($\bar{x}\pm s$) Weight/kg ($\bar{x}\pm s$)	12.78±1.36		
BMI / (kg·m ⁻²) ($\bar{x}\pm s$)	16.02±1.27		
头围 / cm ($\bar{x}\pm s$) Head circumference/cm ($\bar{x}\pm s$)	47.34±1.61		
胸围 / cm ($\bar{x}\pm s$) Chest circumference/cm ($\bar{x}\pm s$)	48.73±1.96		

[注] a：采用两独立样本 *t* 检验比较均值；b：采用非参数检验比较中位数；c：采用卡方检验进行构成比的比较。
[Note] a: Means are compared by two independent sample *t*-test; b: Medians are compared by nonparametric test; c: Proportions are compared by chi-square test.

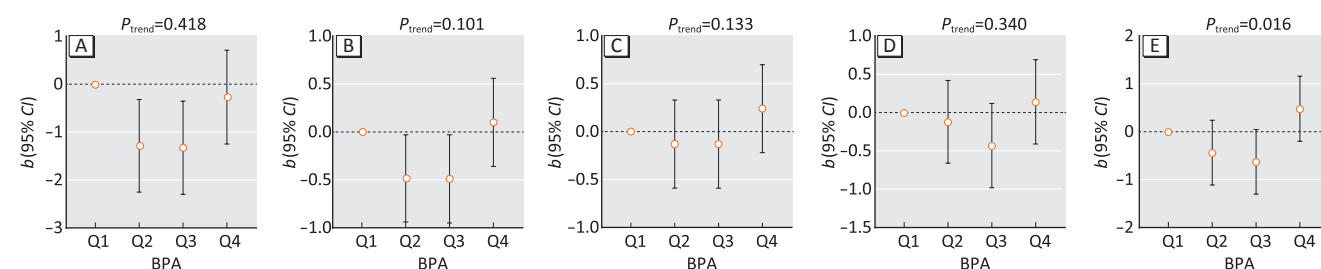
2.2 2岁幼儿BPA暴露水平

219例2岁幼儿中有178例尿中检出BPA (81.28%), 其质量浓度的几何均数为 $0.19 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75} 、 P_{95} 分别为0.12、0.26、0.56、 $1.81 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; 肌酐校正后BPA质量分数的几何均数为 $1.15 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75} 、 P_{95} 分别为0.47、1.07、2.63、 $16.90 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

2.3 2岁幼儿BPA暴露水平与体格发育指标的关联

将幼儿BPA暴露水平按四分位数分组为Q1~Q4 (Q1: $<\text{LOD}\sim 0.47 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$; Q2: $0.47\sim 1.07 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$; Q3: $1.07\sim 2.63 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$; Q4: $2.63\sim 288.6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)。广义线性模型分析结果显示, 以Q1组为参考, Q2、Q3组的身长和体重均低于Q1组 ($P<0.05$), Q2组身长、体重的下降值及其95%CI分别为1.29 (2.25~0.32) cm、0.49 (0.94~0.03) kg, Q3组身长、体重的下降值及其95%CI分别为1.32 (2.30~0.35) cm、0.49 (0.95~0.03) kg; 但趋势性检验无统计学意义 ($P_{\text{趋势}}>0.05$, 图1A、B)。各组胸围指标相比Q1组无统计学意义上的改变; 但整体呈正相关趋势 ($P_{\text{趋势}}=0.016$, 图1E) (正文未显示, 见补充材料 www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20326)。BMI、头围均未发现关联 (图1C、D)。

性别分层后, 广义线性模型结果显示: 男童中Q2组身长、体重、BMI指标均低于Q1组 ($P<0.05$), 身长、体重、BMI的下降值及其95%CI分别为1.54 (2.70~0.39) cm、1.32 (1.94~0.69) kg、1.02 (1.69~0.34) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (图2A、B、C); Q3组所有指标均低于Q1组 ($P<0.05$), 身长、体重、BMI、头围、胸围的下降值及其95%CI分别为1.99 (3.18~0.80) cm、1.26 (1.91~0.62) kg、0.80 (1.50~0.10) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、1.11 (1.97~0.27) cm、1.44 (2.44~0.44) cm; 但趋势性检验均无统计学意义 ($P_{\text{趋势}}>0.05$) (图2), 显示出一定的非线性关系。而在女童中发现不同结果, Q2、Q4组BMI高于Q1组 ($P<0.05$), 增加值及其95%CI分别为0.65 (0.06~1.24)、0.76 (0.16~1.35) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (图2C), 但趋势性检验无统计学意义 ($P_{\text{趋势}}>0.05$); 且BPA暴露与胸围呈正相关趋势 ($P_{\text{趋势}}=0.035$, 图2E) (正文未显示, 见补充材料 www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20326), 与身长、体重、头围指标未发现关联 (图2A、B、D)。

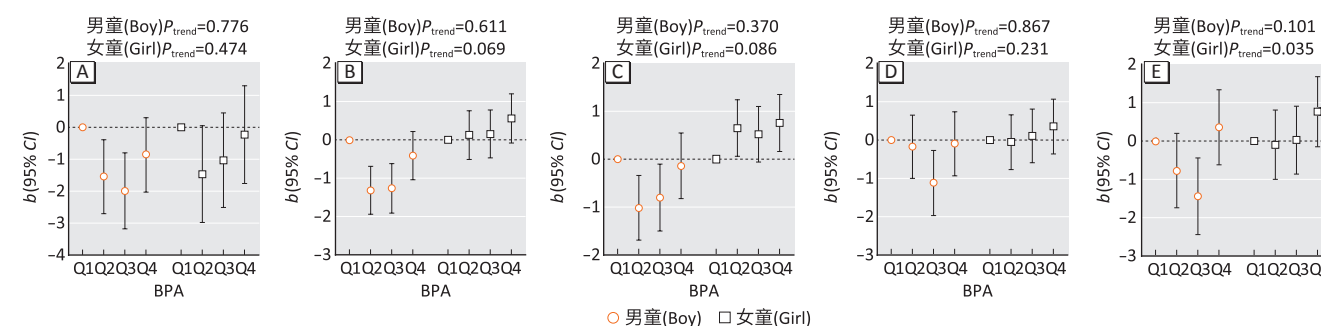


[注] A: 身长; B: 体重; C: BMI; D: 头围; E: 胸围。校正的混杂因素包括母亲孕前BMI、母亲受教育年限、家庭月收入, 以及幼儿性别和出生体重。趋势性检验中Q1~Q4暴露水平以各组BPA中位数水平代替。

[Note] A: Body length; B: Body weight; C: BMI; D: Head circumference; E: Chest circumference. The models are adjusted for pre-pregnant BMI, maternal education level, family monthly income, children's gender, children's birth weight. The Q1-Q4 exposure levels are replaced by the median BPA levels of each group in P for trend test.

图1 混杂因素校正后2岁幼儿BPA暴露水平与体格发育指标的关系 ($n=219$)

Figure 1 Confounder-adjusted associations of urinary BPA levels with physical growth among 2-year-old children ($n=219$)



[注] A: 身长; B: 体重; C: BMI; D: 头围; E: 胸围。校正的混杂因素包括母亲孕前BMI、母亲受教育年限、家庭月收入、出生体重。趋势性检验中Q1~Q4暴露水平以各组BPA中位数水平代替。

[Note] A: Body length; B: Body weight; C: BMI; D: Head circumference; E: Chest circumference. The models are adjusted for pre-pregnant BMI, maternal education level, family monthly income, and children's birth weight. The Q1-Q4 exposure levels are replaced by the median BPA levels of each group in P for trend test.

图2 性别分层后2岁幼儿BPA暴露水平与体格发育指标的关系

Figure 2 Adjusted associations of urinary BPA levels with physical growth among 2-year-old children by gender stratification

3 讨论

本研究依托出生队列的随访结果,通过检测 219 例 2 岁幼儿的尿液样本,探索 BPA 暴露与体格发育指标的关联,发现 2 岁幼儿 BPA 的暴露与胸围水平呈正相关趋势,且中高水平暴露会导致身高、体重下降。性别分层后男童中、高水平 BPA 暴露时各体格发育指标下降,且可能存在一定的非线性关系;而女童中 BPA 暴露与胸围呈正相关,且相比低水平暴露,较高水平 BPA 暴露时 BMI 明显增加。提示在山东莱州湾地区 2 岁幼儿中 BPA 暴露与其体格发育水平有相关性,且可能存在一定的性别差异。

本研究人群的 BPA 暴露水平中位数为 $0.26 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,与国内外报道的幼儿尿液 BPA 浓度数据进行比较发现,低于江苏 2 岁幼儿 BPA 水平中位数 ($0.95 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[18],也低于希腊 2 岁幼儿中位数 ($2.1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[19]、美国 2 岁幼儿中位数 ($2.9 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[13]、德国 3~5 岁儿童中位数 ($3.5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[20]和西班牙 4 岁儿童中位数 ($4.2 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[21]。总的来说,山东莱州湾地区 2 岁幼儿 BPA 暴露水平相对较低,这可能是由于不同国家、地区 BPA 相关政策和幼儿生活习惯的差异所致^[22]。

已发表的研究表明孕期 BPA 暴露可能对儿童体格发育有影响,然而结果并不一致^[14-15, 23-26]。对出生后儿童特别是幼儿期自身 BPA 暴露情况和结局的研究则比较少。韩国母婴环境健康研究 (Mothers and Children's Environmental Health Study, MOCEH) 发现新生儿 BPA 暴露与 24 个月女童体重均呈正相关^[14];在本研究中虽未发现 2 岁女童与体重的正相关关系,但女童 BPA 暴露水平较高时, BMI 明显增加。美国全国健康与营养检查调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 和萨利纳斯市母亲和儿童健康评估研究 (the Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas, CHAMACOS)、西班牙萨瓦德尔-儿童与环境出生队列 [Infancia y Medio Ambiente (Environment and Childhood) Project, INMA] 以 6~19 岁的儿童青少年为对象,均发现 BPA 暴露与 BMI Z 评分呈正相关且会增加肥胖风险^[27-29]。美国俄亥俄州辛辛那提市健康结局与环境研究 (Health Outcomes and Measures of the Environment, HOME) 得出了不同结果,提示 2 岁幼儿 BPA 暴露与 BMI Z 评分呈负相关,但可能会加快 2~5 岁间的生长速度^[13]。因在研究设计、儿童年龄段、样本量以及地域、人种等方面存在不同程度的差异^[20, 30],故不同研究的结

果存在一定差异,但总体上已有证据提示,儿童期 BPA 暴露对其体格发育存在潜在影响。

本研究发现, BPA 对儿童体格发育的影响可能存在性别特异性: BPA 暴露会促进 2 岁女童体格发育,特别是涉及脂肪积累的 BMI、胸围指标; BPA 暴露对男童的体格发育有抑制作用,但趋势性检验未达到统计学意义。现有部分研究与本研究结果相类似,环境化学研究平台的母婴研究 (Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals, MIREC) 中发现孕期 BPA 较高水平仅与女童腰围和肩胛下皮褶厚度呈正相关,男童则无相关性^[30];上海一项针对学龄儿童的研究显示,尿 BPA 浓度仅与女童的 BMI 值呈正相关^[31]。部分研究发现了 BPA 暴露对男童体格发育的抑制作用,马鞍山队列发现孕期血清 BPA 浓度仅与男童出生胸围、体重呈负相关^[15];上海另一项横断面研究仅在男童中发现 BPA 暴露与身高 Z 分数呈负相关^[32]。这提示不同性别间对 BPA 产生效应的敏感性存在差异。

BPA 暴露对儿童体格发育影响的生物学机制尚未明确,其中通过与类固醇激素受体结合发挥生物学效应,进而影响能量代谢和脂肪积累是可能的机制之一^[33]。BPA 及其葡萄糖醛酸结合物都可以通过激活糖皮质激素受体和雌激素受体途径来增加人前脂肪细胞向脂肪细胞的分化,而幼儿期正是脂肪细胞数量的快速增长期^[34-35]。胸围是反映皮下脂肪蓄积状况的重要指标,其水平增加可反映幼儿的快速成长和脂肪积累^[36]。由于雌激素在参与脂肪组织的调控中具有性别特异性,其对女性皮下脂肪中前脂肪细胞增殖分化的促进作用要强于男性,这可能是 BPA 暴露的影响具有性别差异的原因^[37]。另外, BPA 可通过竞争性地抑制羟基类固醇脱氢酶,干扰雄激素、雌激素和糖皮质激素合成及代谢,进而增加或降低儿童体内激素的循环水平,影响儿童体格发育,而调控羟基类固醇脱氢酶的基因同样具有性别二态性^[38]。一项针对青少年的研究发现,尿 BPA 浓度与男童睾酮水平呈负相关,与女童睾酮水平呈正相关,由于雄激素在儿童生长中的重要作用,可能部分解释了 BPA 抑制男童体格发育的原因^[39]。此外,动物研究发现,子代小鼠出生后暴露于 BPA 可影响下丘脑区正常发育,由于下丘脑在调控生长发育的关键作用,这也可能是 BPA 影响幼儿体格发育的可能机制之一^[40]。作为一种典型的环境内分泌干扰物, BPA 影响幼儿体格发育的机制仍需要开展更深入的研究。

本研究以队列随访人群为基础,以24个月随访结果来探索2岁幼儿BPA暴露与体格发育指标的关系,身高、体重、BMI、头围和胸围指标可综合反映2岁幼儿的体格发育情况^[17]。据了解,这是第一项针对我国幼儿期儿童BPA暴露对体格发育影响的研究。然而本研究尚存一定的局限性。首先,本研究采用儿童单次随机尿评估其BPA暴露来代表其近期的BPA暴露水平。由于BPA人体内半衰期较短,多次重复尿样可能会提供更准确的暴露评估结果。其次,纳入研究的样本量较少,在分层分析中统计效能相对不足,但在较少的样本中仍然发现2岁幼儿BPA暴露与体格发育指标存在关联且具有性别差异,这与现有研究发现一致,提示今后有必要在更大样本中探究验证。另外,在排除混杂因素的影响时,由于2岁幼儿膳食频率信息部分缺失,因此未能作为协变量纳入分析。尽管敏感性分析提示,纳入和不纳入幼儿膳食变量时,BPA四分类水平与体格发育指标的关联结果无明显差异,但未来的研究仍需纳入膳食因素等重要干扰项来论证BPA暴露对儿童体格发育的影响。

综上所述,2岁幼儿BPA暴露与儿童体格发育指标存在关联,BPA水平与胸围呈正相关,性别分层后仅在女童中发现正向关联,而与男童各体格发育指标存在一定程度的负相关,该研究结果还需要扩大样本量进一步证实。本研究结果提示,2岁幼儿BPA暴露可能影响自身体格发育,应减少对含BPA儿童用品的生产和使用,控制暴露途径以避免对幼儿的潜在不良影响,保证幼儿的健康成长。

参考文献

- [1] HUANG YQ, WONG CK, ZHENG JS, et al. Bisphenol A (BPA) in China : a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts [J]. *Environ Int*, 2012, 42 : 91-99.
- [2] VANDENBERG LN, HAUSER R, MARCUS M, et al. Human exposure to bisphenol A (BPA) [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 24 (2) : 139-177.
- [3] LI X, YING GG, SU HC, et al. Simultaneous determination and assessment of 4-nonylphenol, bisphenol A and triclosan in tap water, bottled water and baby bottles [J]. *Environ Int*, 2010, 36 (6) : 557-562.
- [4] MORGAN MK, JONES PA, CALAFAT AM, et al. Assessing the quantitative relationships between preschool children's exposures to bisphenol A by route and urinary biomonitoring [J]. *Environ Sci Technol*, 2011, 45 (12) : 5309-5316.
- [5] 吴皓, 孙东, 蔡卓平, 等. 双酚A的内分泌干扰效应研究进展 [J]. *生态科学*, 2017, 36 (3) : 200-206.
- [6] 朱文娇, 乔洁. 双酚A对男性生殖毒性的研究进展 [J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21 (11) : 1026-1030.
- [7] ZHOU Y, WANG Z, XIA M, et al. Neurotoxicity of low bisphenol A (BPA) exposure for young male mice : Implications for children exposed to environmental levels of BPA [J]. *Environ Pollut*, 2017, 229 : 40-48.
- [8] KUNDAKOVIC M, CHAMPAGNE FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25 (6) : 1084-1093.
- [9] EDGINTON AN, RITTER L. Predicting plasma concentrations of bisphenol A in children younger than 2 years of age after typical feeding schedules, using a physiologically based toxicokinetic model [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117 (4) : 645-652.
- [10] SAKHI AK, SABAREDOVIC A, PAPADOPOULOU E, et al. Levels, variability and determinants of environmental phenols in pairs of Norwegian mothers and children [J]. *Environ Int*, 2018, 114 : 242-251.
- [11] HONMA S, SUZUKI A, BUCHANAN DL, et al. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction [J]. *Reprod Toxicol*, 2002, 16 (2) : 117-122.
- [12] DING G, WANG C, VINTURACHE A, et al. Prenatal low-level phenol exposures and birth outcomes in China [J]. *Sci Total Environ*, 2017, 607-608 : 1400-1407.
- [13] BRAUN JM, LANPHEAR BP, CALAFAT AM, et al. Early-life bisphenol a exposure and child body mass index : a prospective cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122 (11) : 1239-1245.
- [14] LEE YM, HONG YC, HA M, et al. Prenatal bisphenol-A exposure affects fetal length growth by maternal glutathione transferase polymorphisms, and neonatal exposure affects child volume growth by sex : from multiregional prospective birth cohort MOCEH study [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 612 : 1433-1441.
- [15] 鲍慧惠. 孕期母体双酚A暴露与新生儿出生指标关联的队列研究 [D]. 合肥 : 安徽医科大学, 2014.
- [16] 王俊东, 王依闻, 高永玲, 等. 山东莱州湾出生队列孕妇及幼儿有机磷农药暴露水平 [J]. *环境与职业医学*, 2018, 35 (5) : 423-427.
- [17] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8版. 北

- 京：人民卫生出版社，2015：17-25.
- [18] 吕沈亮，邬春华，刘萍，等. 江苏省某县两岁幼儿双酚A暴露水平评估及影响因素分析[J]. 中国儿童保健杂志，2014，22（10）：1014-1017，1021.
- [19] MYRIDAKIS A, FTHENOU E, BALASKA E, et al. Phthalate esters, parabens and bisphenol-A exposure among mothers and their children in Greece (Rhea cohort) [J]. *Environ Int*, 2015, 83 : 1-10.
- [20] BECKER K, GÜEN T, SEIWERT M, et al. GerES IV : phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2009, 212 (6) : 685-692.
- [21] CASAS L, FERNÁNDEZ MF, LLOP S, et al. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children [J]. *Environ Int*, 2011, 37 (5) : 858-866.
- [22] HUANG RP, LIU ZH, YIN H, et al. bisphenol A concentrations in human urine, human intakes across six continents, and annual trends of average intakes in adult and child populations worldwide : a thorough literature review [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 626 : 971-981.
- [23] HU J, ZHAO H, BRAUN JM, et al. Associations of trimester-specific exposure to bisphenols with size at birth : a Chinese prenatal cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2019, 127 (10) : 107001.
- [24] TANG R, CHEN MJ, DING GD, et al. Associations of prenatal exposure to phenols with birth outcomes [J]. *Environ Pollut*, 2013, 178 : 115-120.
- [25] HUO W, XIA W, WAN Y, et al. Maternal urinary bisphenol A levels and infant low birth weight : A nested case-control study of the Health Baby Cohort in China [J]. *Environ Int*, 2015, 85 : 96-103.
- [26] LEE BE, PARK H, HONG YC, et al. Prenatal bisphenol A and birth outcomes : MOCEH (Mothers and Children's Environmental Health) study [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2014, 217 (2/3) : 328-334.
- [27] TRASANDE L, ATTINA TM, BLUSTEIN J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents [J]. *JAMA*, 2012, 308 (11) : 1113-1121.
- [28] MUSTIELES V, CASAS M, FERRANDO-MARCO P, et al. bisphenol A and adiposity measures in peripubertal boys from the INMA-Granada cohort [J]. *Environ Res*, 2019, 173 : 443-451.
- [29] HARLEY KG, AGUILAR SCHALL R, CHEVRIER J, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121 (4) : 514-520.
- [30] BRAUN JM, LI N, ARBUCKLE TE, et al. Association between gestational urinary bisphenol a concentrations and adiposity in young children : the MIREC study [J]. *Environ Res*, 2019, 172 : 454-461.
- [31] WANG HX, ZHOU Y, TANG CX, et al. Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children : a cross-sectional study [J]. *Environ Health*, 2012, 11 : 79.
- [32] WANG Z, LIANG H, TU X, et al. bisphenol A and pubertal height growth in school-aged children [J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2019, 29 (1) : 109-117.
- [33] BOUCHER JG, BOUDREAU A, ATLAS E. bisphenol A induces differentiation of human preadipocytes in the absence of glucocorticoid and is inhibited by an estrogen-receptor antagonist [J]. *Nutr Diabetes*, 2014, 4 (1) : e102.
- [34] BOUCHER JG, BOUDREAU A, AHMED S, Atlas E. In vitro effects of bisphenol A β -D-glucuronide (BPA-G) on adipogenesis in human and murine preadipocytes [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123 (12) : 1287-1293.
- [35] ARNER P. Fat tissue growth and development in humans [J]. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2018, 89 : 37-45.
- [36] AKABOSHI I, KITANO A, KAN H, et al. Chest circumference in infancy predicts obesity in 3-year-old children [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2012, 21 (4) : 495-501.
- [37] ANDERSON LA, MCTERNAN PG, BARNETT AH, et al. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue : influence of gender and site [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (10) : 5045-5051.
- [38] YANG X, SCHADT EE, WANG S, et al. Tissue-specific expression and regulation of sexually dimorphic genes in mice [J]. *Genome Res*, 2006, 16 (8) : 995-1004.
- [39] SCINICARIELLO F, BUSER MC. Serum testosterone concentrations and urinary bisphenol A, benzophenone-3, triclosan, and paraben levels in male and female children and adolescents : NHANES 2011-2012 [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (12) : 1898-1904.
- [40] ADEWALE HB, TODD KL, MICKENS JA, et al. The impact of neonatal bisphenol-A exposure on sexually dimorphic hypothalamic nuclei in the female rat [J]. *Neurotoxicology*, 2011, 32 (1) : 38-49.

(英文编辑：汪源；责任编辑：汪源)